

Best Available Copy

1/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003812865

WPI Acc No: 1983-809110/198345

**Benzoazacycloalkyl-spiro-imidazolidine derivs. - inhibit aldose-reductase
and used for treatment of diabetes**

Patent Assignee: ADIR (ADIR-N)

Inventor: DUHALT J; MALEN C; PEGLION J L

Number of Countries: 018 Number of Patents: 019

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3315106	A	19831103				198345 B
BE 896572	A	19831026				198345
FR 2525603	A	19831028				198348
AU 8313953	A	19831103				198350
SE 8302347	A	19831128				198350
NL 8301476	A	19831116				198351
NO 8301473	A	19831121				198402
DK 8301835	A	19831219				198406
JP 59010584	A	19840120	JP 8373687	A	19830426	198409
PT 76595	A	19840412				198419
HU 31731	T	19840528				198426
GB 2133401	A	19840725	GB 8311508	A	19830427	198430
ZA 8302927	A	19840502	ZA 842927	A	19840426	198431
DD 209833	A	19840523				198438
ES 8405796	A	19841001				198449
LU 84770	A	19841128				198451
GB 2133401	B	19851023				198543
AT 8301253	A	19860515				198623
IT 1167123	B	19870513				198940

Priority Applications (No Type Date): FR 827203 A 19820427

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3315106	A		22		

Abstract (Basic): DE 3315106 A

Benzoazacycloalkyl- spiro-imidazolidine derivs. of formula (I) in racemic form or in the form of optical isomers, and their salts with (in)organic pharmaceutically acceptable bases or their addn. salts (except if R2 is acyl) with pharmaceutically acceptable inorganic acids are new.

In (I), R1 is H, halogen, OH or MeO; R2 is H, lower alkyl, phenyl lower alkyl, lower alkanoyl or p-toluene sulphonyl; n is 1 or 2.

(I) inhibit the enzyme aldose-reductase, the main enzyme controlling metabolism of aldoses esp. aldohexoses such as glucose and galactose. (I) can therefore be used to treat diabetes, esp. to combat increases capillary permeability in the beginning of retinopathia and trophic disorders, and to treat diabetic neuropathia, cataracts and diabetic nephropathia.

Abstract (Equivalent): GB 2133401 B

A compound of the general formula (I) in which R1 represents a halogen or a hydrogen atom, or a hydroxy or methoxy group, R2 represents a hydrogen atom, a lower alkyl radical, a phenyl-loweralkyl

radical, a lower alkanoyl radical or a p-toluenesulphonyl group and n represents 1 or 2, in the racemic form or as an optical isomer.

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-031/47; C07C-101/12;
C07D-087/10; C07D-217/24; C07D-221/00; C07D-223/00; C07D-233/00;
C07D-235/00; C07D-471/10; C07D-487/10

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 Offenlegungsschrift
①1 DE 33 15 106 A 1

⑤1 Int. Cl. 3:
C07D 471/10
C 07 D 487/10

②1 Aktenzeichen: P 33 15 106.7
②2 Anmeldetag: 27. 4. 83
④3 Offenlegungstag: 3. 11. 83

DE 33 15 106 A 1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
27.04.82 FR 8207203

⑦1 Anmelder:
ADIR, 92201 Neuilly s/Seine, FR

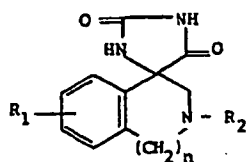
⑦4 Vertreter:
ter Meer, N., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Müller, F.,
Dipl.-Ing., 8000 München; Steinmeister, H.,
Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 4800 Bielefeld

⑦2 Erfinder:
Malen, Charles, 94260 Fresnes, FR; Peglion,
Jean-Louis, 78400 Chatou, FR; Duhault, Jacques,
78290 Croissy sur Seine, FR; Boulanger, Michelle,
78160 Marly le Roi, FR

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Benzoazacycloalkyl-spiro-imidazolidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

Benzoazacycloalkyl-spiro-imidazolidine der allgemeinen Formel I



In der R₁ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe oder eine Methoxygruppe, R₂ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Phenylniedrigalkylgruppe, eine Niedrigalkanoylgruppe oder eine p-Toluolsulfonylgruppe und n 1 oder 2 bedeuten, in Form des Racemats oder der optischen Isomeren sowie deren Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel. (33 15 106)

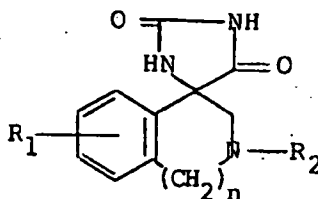
DE 33 15 106 A 1

27.04.83

3315106

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Benzoazacycloalkyl-spiro-imidazolidine der allgemeinen Formel I



(I)

15

in der

- R_1 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe oder eine Methoxygruppe,
 R_2 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Phenylniedrigalkylgruppe, eine Niedrigalkanoylgruppe oder eine p-Toluolsulfonylgruppe und
 n 1 oder 2

bedeuten,

- in racemischer Form oder in Form der optischen Isomeren,
sowie deren Salze mit anorganischen oder organischen, pharmazeutisch verträglichen Basen oder deren Additionssalze (ausgenommen dann, wenn R_2 eine Acylgruppe darstellt) mit anorganischen, pharmazeutisch verträglichen Säuren.

30

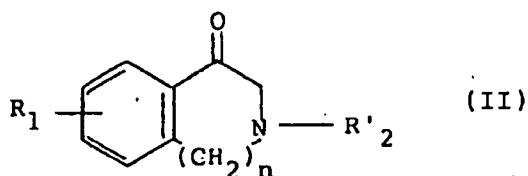
2. 6-Chlor-2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-spiro-4'-imidazolidin-2',5'-dion und dessen Salze.
3. 6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-spiro-4'-imidazolidin-2',5'-dion, dessen (l)- und (d)-Isomeren und deren Salze.

4. 6-Chlor-2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-spiro-4'-imidazolidin-2',5'-dion und dessen Salze.

5. 3-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]7-lH-azepin-1-spiro-4'-imidazolidin-2',5'-dion und dessen Salze.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Ketonderivat der allgemeinen Formel II

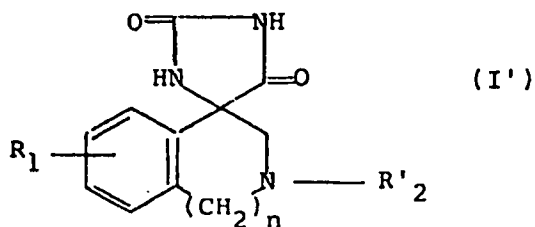
10



15

in der R'_2 die in Anspruch 1 für R_2 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme des Wasserstoffatoms besitzt und R_1 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Alkalimetallcyanid in Gegenwart von Ammoniak oder eines Ammoniumsalzes zu einem Spiro-hydantoin der allgemeinen Formel I'

25



30

35 in der n , R_1 und R'_2 die oben angegebenen Bedeutungen

27.04.83

3315106

- 3

- besitzē, kondensiert und diese Verbindung gegebenenfalls zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 ein Wasserstoffatom darstellt, debenzyliert und diese letztere Verbindung gegebenenfalls mit einem Halogenid
- 5 einer niedrigmolekularen Alkansäure oder einem p-Toluolsulfonylhalogenid unter Bildung der entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 eine Niedrigalkanoylgruppe oder eine p-Toluolsulfonylgruppe darstellt, acyliert.
- 10
- 7: Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in Mischung oder Kombination mit einem inerten, pharmazeutisch annehmbaren, nichttoxischen Träger, Binde-
- 15 mittel und/oder Hilfsstoff.



3315106

TER MEER-MÜLLER-STEINMEISTER

Beim Europäischen Patentamt zugelassene Vertreter — Professional Representatives before the European Patent Office
Mandataires agréés près l'Office européen des brevets

Dipl.-Chem. Dr. N. ter Meer	Dipl.-Ing. H. Steinmeister
Dipl.-Ing. F. E. Müller	Artur-Ladebeck-Strasse 51
Triftstrasse 4,	
D-8000 MÜNCHEN 22	D-4800 BIELEFELD 1

tM/cb

GA/CG 9918

27. April 1983

A D I R

22, rue Garnier

92201 Neuilly-sur-Seine, Frankreich

Benzoazacycloalkyl-spiro-imidazolidine, Verfahren zu
ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische
Zubereitungen

Priorität: 27. April 1982, Frankreich, Nr. 82.07203

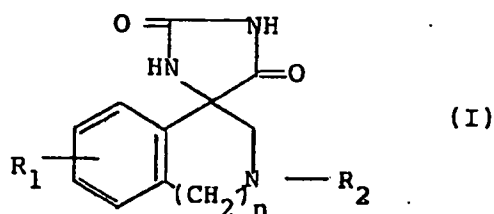
B e s c h r e i b u n g

Gegenstand der Erfindung sind Benzoazacycloalkyl-spiro-
 5 imidazolidine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und
 sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

Die Benzoazacycloalkyl-spiro-imidazolidine entsprechen
 der allgemeinen Formel I

10

15



in der

20 R_1 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxyl-
 gruppe oder eine Methoxygruppe,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine
 Phenylniedrigalkylgruppe, eine Niedrigalkanoylgrup-
 pe oder eine p-Toluolsulfonylgruppe und

25 n 1 oder 2

bedeuten,

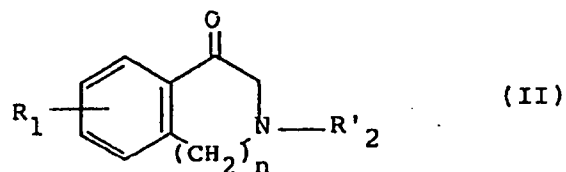
sowie deren Salze mit anorganischen oder organischen,
 pharmazeutisch verträglichen Basen oder deren Additions-
 salze (ausgenommen der Fall, wo R_2 eine Acylgruppe dar-
 30 stellt) mit anorganischen, pharmazeutisch annehmbaren
 Säuren.

Vorzugsweise enthalten die niedrigmolekularen Alkylgrup-
 pen 1 bis 4 Kohlenstoffatome. Die Niedrigalkylphenyl-
 35 gruppen bzw. die Niedrigalkanoylgruppen oder Niedrigacyl-

gruppen R_2 enthalten vorzugsweise als Alkylgruppen solche mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Gruppe R_2 besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom darstellt.

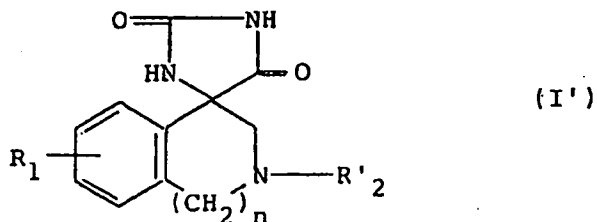
- 5 Da die Verbindungen der allgemeinen Formel I ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen (Spirobindung) können sie in Form der Racemate oder der optischen Isomeren vorliegen, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können hergestellt werden durch Kondensation eines Ketonderivats der allgemeinen Formel II

15



- 20 in der R'_2 die oben für R_2 angegebenen Bedeutungen mit der Ausnahme des Wasserstoffatoms besitzt und R_1 und n die oben bezüglich der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen aufweisen,
- mit einem Alkalimetallcyanid in Gegenwart von Ammoniak
- 25 oder eines Ammoniumsalzes unter Bildung eines Spiro-hydantoins der allgemeinen Formel I'

30



- 35 in der n , R_1 und R'_2 die oben angegebenen Bedeutungen

besitzen,
welche Verbindung gegebenenfalls zu einer Verbindung der
allgemeinen Formel I, in der R_2 ein Wasserstoffatom dar-
stellt, debenzyliert wird, welchletztere Verbindung man
5 mit einem Niedrigalkansäurehalogenid oder mit einem p-To-
luolsulfonylhalogenid zu einer Verbindung der allgemeinen
Formel I, in der R_2 eine Niedrigalkanoylgruppe oder eine
p-Toluolsulfonylgruppe darstellt, acylieren kann.

- 10 Die Kondensationsreaktion des Ketonderivats der allgemei-
nen Formel II mit dem Alkalimetallcyanid erfolgt unter
den üblichen Bedingungen der Strecker-Reaktion in Gegen-
wart von Ammoniak oder eines Ammoniumsalzes in einem po-
laren Lösungsmittel, wie einem Alkohol, wobei man bei der
15 Siedetemperatur und gegebenenfalls unter Druck arbeitet.

Die Debenzylierung des Spiro-hydantoin der allgemeinen
Formel I' kann mit Wasserstoff in Gegenwart eines Kata-
lysatoren, wie Pd/C, in einem polaren Lösungsmittel durch-
20 geführt werden.

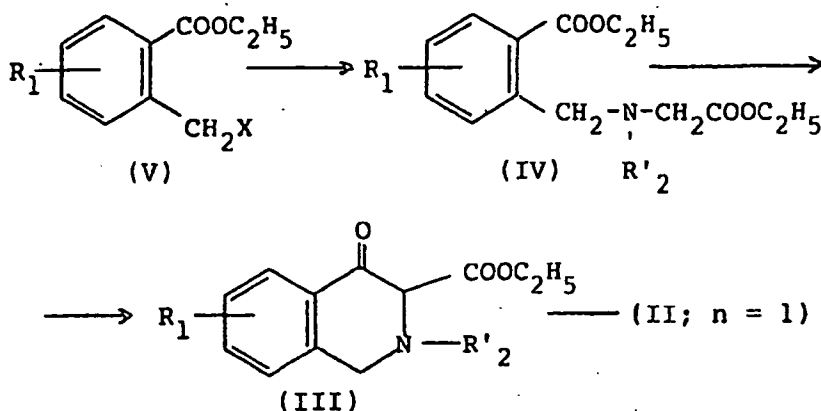
Die Acylierung erfolgt in Gegenwart eines Säureakzeptors,
der auch als Lösungsmittel dienen kann, wie beispielswei-
se Pyridin.

25

Die als Ausgangsmaterialien eingesetzten Ketone der all-
gemeinen Formel II, in der n den Wert 1 besitzt (Isochi-
nolone) sind in der Literatur beschrieben (The Chemistry
of Heterocyclic Compounds, Vol. 38.1, Seiten 215 bis 216,

- 30 Interscience, Herausg. Wiley), oder können ausgehend von
Benzoessäureestern gemäß dem folgenden Reaktionsschema
hergestellt werden:

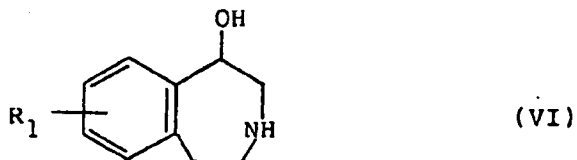
35



10

Bei den obigen allgemeinen Formeln besitzen R_1 und R'_2 die bezüglich der allgemeinen Formel II angegebenen Bedeutungen, während X für ein Halogenatom, vorzugsweise für ein Bromatom steht. Der Benzoesäureester der allgemeinen Formel V wird mit einem N-substituierten Glycinester in Gegenwart eines Säureakzeptors, wie Triethylamin, am Rückfluß kondensiert, wonach der erhaltene Diester der allgemeinen Formel IV mit einem Alkali-
 15 metallalkoholat, wie Natriumethylat, in Ethanol am Rückfluß zu dem Keton der allgemeinen Formel III kondensiert wird. Das Keton der allgemeinen Formel III wird mit Hilfe einer starken Säure in einem wäßrigen Medium decarboxyliert und liefert das gewünschte Ketonderivat der allgemeinen Formel II ($n = 1$).
 20

Die Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formel II, in der n den Wert 2 besitzt (Benzazepinone), können einfacher ausgehend von den entsprechenden Alkoholen der
 30 allgemeinen Formel VI



35

in der R_1 die bezüglich der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen besitzt, hergestellt werden, dessen Synthese von M. Lennon et al. (J. Chem. Soc. (1975) 622) beschrieben worden ist. Diese Verbindungen werden am

5 Stickstoff acyliert, alkyliert oder aralkyliert, wonach die Hydroxygruppe unter Bildung der entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel II ($n = 2$) oxidiert wird.

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung

10 der Erfindung.

B e i s p i e l 1

6-Chlor-2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-spiro-

15 4'-imidazolidin-2',5'-dion

a) N-(4-Chlor-2-ethoxycarbonyl-benzyl)-N-benzyl-glycin-
ethylester

20 Man löst 55,5 g (0,2 Mol) 5-Chlor-2-brommethyl-benzoesäureethylester in 270 ml zum Sieden am Rückfluß erhitztem Diethylether und gibt 34,78 g (0,18 Mol) N-Benzyl-glycinethylester sowie 18,62 g (0,184 Mol) Triethylamin portionsweise im Verlaufe von 12 Stunden zu. Man hält

25 während insgesamt 35 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen gibt man 150 ml Wasser und 80 ml einer 2,5n NaOH-Lösung zu. Man dekantiert die organische Phase ab und unterwirft sie einer Säure/Base-Behandlung. Man erhält 43,8 g (Ausbeute = 61 %) des Produkts in Form eines Öls.

30

IR-Spektrum: $C=O = 1730 \text{ cm}^{-1}$

NMR-Spektrum: 8H (ar.) 7,5 ppm 4H (q) 4,3 ppm
2H (s) 4,2 ppm 2H (s) 3,8 ppm
35 2H (s) 3,3 ppm 6H (t) 1,3 ppm

b) 6-Chlor-3-ethoxycarbonyl-2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolon

Man löst 26,9 g (0,069 Mol) des in der obigen Stufe a) erhaltenen rohen Esters in 350 ml Benzol und gießt diese Lösung im Verlaufe von 90 Minuten zu einer Lösung von 2,1 g Natriumethylat in 50 ml Ethanol. Man erhitzt die Reaktionsmischung während 1 Stunde zum Sieden am Rückfluß, kühlt ab und behandelt mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure bis zur Neutralität. Man dekantiert die Benzolphase ab, wäscht mit Wasser, trocknet und verdampft das Lösungsmittel. Man erhält in dieser Weise 22,9 g eines kristallinen Produkts. $F = 71$ bis 76°C (Mini-Kofler).

15

Nach der Umkristallisation aus 40 ml Ethanol erhält man 19 g des Produkts (Ausbeute = 80 %) mit einem Schmelzpunkt von 75 bis 77°C (Mini-Kofler).

20 IR-Spektrum: $\text{C}=\text{O}$ (Ester) = 1640 cm^{-1}
 $\text{C}=\text{C}-\text{OH} = 1610\text{ cm}^{-1}$

NMR-Spektrum: Bestätigung der Enolform: austauschbares 1H bei 11,6 ppm.

25

c) 6-Chlor-2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolon

Man gibt 26,1 g (0,076 Mol) der in der Stufe b) erhaltenen Verbindung zu 130 ml Ethanol und 400 ml einer 10n wäßrigen Chlorwasserstoffsäure, wonach man während 12 Stunden zum Sieden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Vertreiben der Hauptmenge des Ethanols fällt das gewünschte Hydrochlorid der Verbindung aus. Man saugt ab, wäscht und trocknet und erhält 19 g des rohen Produkts.

35

27.04.83

3315106

- 11 -

Durch Verteilung zwischen Dichlormethan und einer 5n Natriumhydroxidlösung erhält man die Base in einer Menge von 16,1 g. $F = 82$ bis 83°C (Mini-Kofler).

- 5 Die Umkristallisation aus 35 ml Diisopropylether ergibt 14,2 g (Ausbeute = 69 %) der Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 83 bis 85°C (Mini-Kofler).

IR-Spektrum: $\text{C}=\text{O} = 1690 \text{ cm}^{-1}$

10

NMR-Spektrum: 8H (ar.) 7 bis 8 ppm

4H (s) 3,8 ppm

2H (s) 3,4 ppm

- 15 d) 6-Chlor-2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-spiro-4'-imidazolidin-2',5'-dion

Man beschickt einen Autoklaven mit 13,8 g (0,051 Mol) des in der Stufe c) erhaltenen Isochinolons, 4,97 g (0,0765 Mol) Kaliumcyanid und 24,48 g (0,255 Mol) Ammoniumcarbonat in 170 ml Ethanol und erhitzt während 22 Stunden auf eine Temperatur von 115°C . Nach dem Abkühlen und dem Verdampfen des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand mit 50 ml Wasser auf, säuert die Lösung bis zu einem pH-Wert von 1 an, saugt das Produkt ab und wäscht mit Wasser und schließlich mit Methanol. Man erhält die Titelverbindung in einer Menge von 13,2 g (Ausbeute = 76 %), $F = 260^{\circ}\text{C}$.

25

IR-Spektrum: $\text{C}=\text{O} = 1720 \text{ cm}^{-1}$ bis 1770 cm^{-1}

30

NMR-Spektrum: 8H (ar.) 7 bis 7,5 ppm

4H (m) 3,5 bis 3,8 ppm

2H (s) 2,9 ppm

35

B e i s p i e l 2

6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-spiro-4'-imida-
zolidin-2',5'-dion

5

Man bewirkt eine Hydrogenolyse von 3,1 g (0,009 Mol) des
gemäß Beispiel 1 erhaltenen spiro-Hydantoin in 60 ml
Essigsäure bei 60°C und unter Atmosphärendruck in Gegen-
wart von 500 mg eines Katalysators (10 % Pd auf Kohlen-
stoff).

10

Nach der Absorption des theoretischen Wasserstoffvolumens
filtriert man und verdampft das Lösungsmittel. Man kri-
stallisiert den Rückstand aus einer Wasser/Ethanol-Mi-
schung um und erhält 1,4 g (Ausbeute = 63 %) des Pro-
dukts. F = 234 bis 238°C (Mini-Kofler).

15

B e i s p i e l 3

20 6-Chlor-2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-spiro-
4'-imidazolidin-2',5'-dion

Man acetyliert 2,51 g (0,01 Mol) der gemäß Beispiel 2 er-
haltenen Verbindung mit Acetylchlorid in Gegenwart von
Pyridin bei Raumtemperatur. Man isoliert das rohe acety-
lierte Produkt, kristallisiert es aus Methanol um und
erhält 1,4 g des Produkts. F = 252 bis 254°C (Mini-Kofler).

25

IR-Spektrum (Dimethylsulfoxid): NH = 3500 bis 2500 cm⁻¹
C=O (Imidazolinon) = 1700 und 1765 cm⁻¹
C=O (Acetyl) = 1640 cm⁻¹

30

B e i s p i e l 4

35 3-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]1H-azepin-5-spiro-4'-

imidazolidin-2',5'-dion

a) 1-Hydroxy-3-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo/d/1H-azepin

- 5 Man acetyliert 7 g (0,043 Mol) 1-Hydroxy-benzo/d/perhydro-azepin, welches man nach der Verfahrensweise von Lennon et al. (J. Chem. Soc. (1975) 622) hergestellt hat, mit Acetylchlorid bei Raumtemperatur. Man isoliert das Acetylderivat und kristallisiert es aus Acetonitril um, wo-
10 bei man 5,5 g (Ausbeute = 63 %) der Verbindung erhält. $F = 113$ bis 116°C (Mini-Kofler).

IR-Spektrum: $\text{OH} = 3200 \text{ cm}^{-1}$, $\text{C=O} = 1620 \text{ cm}^{-1}$

15 b) 3-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro/d/1H-azepinon-1

- Man oxidiert 4,5 g (0,002 Mol) des in der Stufe a) erhaltenen Acetyl-benzazepinols mit 15,4 g des $\text{CrO}_3/2$ -Pyridin-Komplexes in 200 ml Aceton. Nach den üblichen Behandlun-
20 gen isoliert man durch Destillation im Vakuum 3 g des gewünschten Produkts. Siedepunkt $0,013 \text{ mbar} = 180^{\circ}\text{C}$.

IR-Spektrum: $\text{C=O (Amid)} = 1650 \text{ cm}^{-1}$
 $\text{C=O (Keton)} = 1690 \text{ cm}^{-1}$

25

c) 3-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo/d/1H-azepin-1-spiro-4'-imidazolidin-2',5'-dion

- Nach der Verfahrensweise von Beispiel 1 d), jedoch ausgehend von 3,5 g (0,017 Mol) des in der obigen Stufe b) erhaltenen Perhydroazepinons (anstelle des Isochinolons), von 1,67 g (0,026 Mol) Kaliumcyanid und 8,16 g (0,085 Mol) Ammoniumcarbonat erhält man nach der Umkristallisation aus Methanol 2,4 g des gewünschten Produkts. $F = 268$ bis 276°C
35 (Mini-Kofler).

IR-Spektrum: C=O (Hydantoin) = 1770 cm^{-1} und 1720 cm^{-1}
 C=O (Acetyl) = 1660 cm^{-1}

Beispiel 5

5

Optische Isomeren des 6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-spiro-4'-imidazolidin-2',5'-dions.

a) Camphersulfonat des (d)-Isomeren

10

Man erhitzt 100 g (0,036 Mol) der gemäß Beispiel 2 erhaltenen racemischen Verbindung und 78 g (0,036 Mol) (1)-Campher-10-sulfonsäure in 1300 ml Wasser und 400 ml Ethanol bis zur vollständigen Auflösung zum Rückflußsieden.

15 Die in dieser Weise erhaltene Lösung wird zur Trockne eingeeengt und ergibt 162 g des gewünschten Salzes. Nach einer ersten Umkristallisation aus 3200 ml Methanol fallen über Nacht im Kühlschrank bei 3°C 70,7 g des Produkts aus. Eine zweite Umkristallisation aus 2950 ml Me-

20 thanol ergibt nach 24 Stunden im Gefrierschrank bei -18°C 54,6 g des (1)-Campher-10-sulfonats des (d)-6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-spiro-4'-imidazolidin-2',5'-dions. F = 257°C (Zersetzung).

$$[\alpha]_{589}^{21^{\circ}\text{C}} = + 24,6^{\circ}$$

$$[\alpha]_{436}^{21^{\circ}\text{C}} = + 44^{\circ} \text{ (0,5 \% in Methanol)}$$

25

b) (d)-Isomeres

Man suspendiert 13,8 g (0,0285 Mol) des in der obigen Weise erhaltenen Camphersulfonats in 145 ml einer 2 %-igen wäßrigen Triethylaminlösung. Man erhitzt im Wasserbad, bis man eine Lösung mit einem neutralen pH-Wert erhält und läßt dann über Nacht im Kühlschrank bei 3°C stehen, wobei 6,8 g (d)-6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-spiro-

35 4'-imidazolidin-2',5'-dion ausfallen. F = 252°C (Zerset-

zung und Sublimation).

$$[\alpha]_{589}^{22^{\circ}\text{C}} = + 44,4^{\circ} \quad [\alpha]_{436}^{22^{\circ}\text{C}} = + 86,4^{\circ} \quad (0,4 \% \text{ in Methanol})$$

5 c) Hydrochlorid des (d)-Isomeren

Man suspendiert 6,4 g (0,0255 Mol) der in der obigen Weise erhaltenen freien Base in 15,4 ml 1,65n Chlorwasserstoffsäurelösung. Nach einer Kontaktdauer von 20 Minuten und
10 nach 3 Stunden im Kühlschrank (3°C) erhält man 6,7 g des Hydrochlorids. $F = 245^{\circ}\text{C}$.

$$[\alpha]_{589}^{22^{\circ}\text{C}} = + 78,3^{\circ} \quad [\alpha]_{436}^{22^{\circ}\text{C}} = + 177,7^{\circ} \quad (0,5 \% \text{ in Methanol})$$

15 d) (l)-Isomeres

Man verfährt nach der oben beschriebenen Methode zur Abtrennung des (d)-Isomeren, geht jedoch von der (d)-Campher-10-sulfonsäure aus und erhält das (d)-Campher-10-sulfonat des (l)-6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-spiro-4'-imidazolidin-2',5'-dions.
20

Die physikalischen Konstanten sind die gleichen wie die des (d)-Isomeren, wobei die Drehwerte natürlich umge-
25 kehrt sind.

Bei der Untersuchung der optischen Reinheit hat sich gezeigt, daß diese mehr als 98 % beträgt.








30 Die nach den obigen Beispielen hergestellten Verbindungen sowie weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden in analoger Weise hergestellt und sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt. Die Formel einer jeden Verbindung wurde durch Elementaranalyse bestimmt,
35 während die Struktur über die IR- und NMR-Spektren verifiziert wurde.

27.04.83

- 16 -

3315106

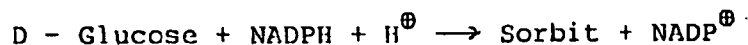
TABELLE

Ver- bindung Nr.	n	R ₁	R ₂	F (°C)	Herstellung	
5	1	1	CH ₃ O-7	 -CH ₂ -	243-246	Gem.Beispiel 1
	2	1	CH ₃ O-7	H	245-249	Gem.Beispiel 2
	3	1	CH ₃ O-7	CH ₃ -  -SO ₂ -	208-210	Gem.Beispiel 1
	4	2	H	CH ₃ -  -SO ₂ -	262-263	Gem.Beispiel 1
	5	1	CH ₃ O-7	CH ₃ CO	253-255 (HCl)	Gem.Beispiel 3
10	6	1	Cl-6	H	234-238	Beispiel 2
	7	1	Cl-6	 -CH ₂ -	260 (Zers.)	Beispiel 1
	8	1	Cl-6	CH ₂ CO-	252-254	Beispiel 3
	9	2	H	CH ₃ CO-	268-276	Beispiel 4
	10	1	Cl-6	CH ₃ CH ₂ CO-	225-227	Gem.Beispiel 3
15	11	1	H	H	260 HCl (Zers.)	Gem.Beispiel 2
	12	1	H	 -CH ₂ -	255-260	Gem.Beispiel 1
	13	1	F-6	 -CH ₂ -	275-280 (Zers.)	Gem.Beispiel 1
	14	1	F-6	H	265 (Zers.)	Gem.Beispiel 2
	15	(l)-Isomeres der Verbindung Nr. 6			252 (Zers.)	Beispiel 5
20	16	(d)-Isomeres der Verbindung Nr. 6			252 (Zers.)	Beispiel 5
	17	1	Cl-8	 -CH ₂ -	195-207 (Zers.)	Gem.Beispiel 1
	18	1	Cl-8	H	270 (Zers.)	Gem.Beispiel 2
					(HCl)	

Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen
Verbindungen

1. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden im Hinblick
5 auf ihre inhibierende Wirkung auf die aus den Linsen
von Ratten extrahierte Aldosereduktase nach der von
S. Hayman und J.H. Kinoshita (J. Biol. Chem. 240
(1965) 877) beschriebenen und von S.D. Warna und J.H.
Kinoshita (Biochemical Pharmacology 5 (1976) 2505 bis
10 2613) modifizierten Methode untersucht.

Die erfindungsgemäßen Produkte wurden in einem Puffer
mit einem pH-Wert von 6,2 gelöst und dann bei 25°C in
einem geschlossenen Behälter inkubiert, der die aus
15 den Linsen von CD River-Ratten extrahierte Aldosere-
duktase enthielt. Nach einer Kontaktdauer von 10 Mi-
nuten gab man das Substrat zu und bewertete die Akti-
vität des Enzyms durch das Verschwinden des Cofaktors
hydriertes Nicotinamid-adenin-dinucleotidphosphat
20 (NADPH) gemäß der folgenden Reaktionsgleichung:



Man berechnet die enzymatische Aktivität durch Bestim-
25 mung der verschwundenen Menge von NADPH. Die Ergebnis-
se sind als Prozentsatz der enzymatischen Aktivität
des Präparats in Abwesenheit jeglichen Inhibitors an-
gegeben. Unter diesen Bedingungen kann man die mini-
male Dosis bestimmen, die die Aldosereduktase zu 100 %
30 inhibiert und die minimale Dosis, die die enzymatische
Aktivität um 50 % inhibiert. Die erfindungsgemäßen Ver-
bindungen wurden in Konzentrationen zwischen 10^{-8} m
und 10^{-5} m untersucht. Ganz allgemein ergibt sich bei
einer Konzentration von 10^{-7} m eine Inhibierung der
35 enzymatischen Aktivität von 50 %.

2. Die Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen ist sehr gering, wobei die an Mäusen des Stammes Swiss bestimmte DL_{50} bei intraperitonealer Verabreichung oberhalb 1 g/kg liegt.
- 5
3. Die in vivo-Aktivität der Verbindungen wurde an durch intravenöse Injektion von 65 mg/kg Streptozotocin diabetisch eingestellten Ratten untersucht. Die untersuchten Verbindungen wurden in Form einer Suspension in einer Gummilösung (20 %) auf oralem Wege morgens und abends verabreicht. Die Tiere wurden derart dressiert, daß sie ihr Futter zwischen 8 und 16 Uhr fressen.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- Nach einer Behandlung von 7 Tagen werden die Tiere durch Köpfen getötet. In dem aufgefangenen Blut bestimmt man die Glykämie nach der Glucoseoxidase-Methode. Die Linsen werden unmittelbar nach dem Tode entnommen, schnell gewogen und in flüssigen Stickstoff eingebracht. Die gefrorenen Linsen werden in einer wäßrigen Lösung von Sedoheptulose, die als interner Standard für die gaschromatographische Bestimmung verwendet wird, vermahlen. Die Proteine werden ausgefällt. Nach dem Zentrifugieren wird die überstehende Flüssigkeit abgetrennt und gefriergetrocknet. Der trockene Extrakt wird mit TMCS/HDMS silyliert und in Heptan aufgenommen, wonach man eine gaschromatographische Untersuchung (Hewlett Packard 5710) unter den folgenden Bedingungen durchführt: FID-Detektor, Säule: 2,5 m, 3 mm, 9 % E.G.S. Chrom G AWD MCS 80 bis 100 mesh (0,15 bis 0,18 mm), Temperatur 170°C, Trägergas: Stickstoff (30 ml/min).
- Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen bei oraler Verabreichung und einer täglichen

Dosis von zweimal (1 bis 5) mg/kg den Sorbitgehalt in der Linse der diabetisch eingestellten Ratten (Glykämie $4,0 \pm 0,4$ g/l) um 70 bis 100 % vermindern.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen somit interessante pharmakologische Eigenschaften. Sie entfalten insbesondere inhibierende Wirkungen auf das Enzym Aldosereduktase, das Hauptenzym, das in dem menschlichen Organismus den Stoffwechsel der Aldosen und insbesondere der
10 Aldohexosen, wie Glucose und Galactose, steuert, indem es diese in die entsprechenden Polyole (beispielsweise Sorbit oder Galactit) umwandelt.

- Eine übermäßige Wirkung eines solchen Enzyms in Gegenwart
15 eines Überschusses des Substrats kann zu einer anormal hohen Bildung von Galactit oder Sorbit bei galactosämischen Organismen führen. Die in dieser Weise erzeugten anomalen Polyol-Konzentrationen führen zu einer Ansammlung dieser Substanzen in der Linse, in den peripheren
20 Nerven und in den Nieren der diabetischen Organismen. In der Tat ist die Intervention der in dem Gewebe vorhandenen Aldosereduktase bei Organismen wenig merkbar, die einen normalen Blutzuckergehalt aufweisen. Seine Wirkung wird jedoch bedeutsamer bei diabetischen Organismen, deren
25 Blutzuckergehalt wesentlich höher ist.

- In dieser Weise erklärt man eine Modifizierung der Kapillarfunktionen, Störungen der Nervenleitung und das Auftreten eines diabetischen Katarakts mit einem Verlust
30 der Transparenz der Linse des Auges. Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Verbindungen kann man diese schweren Komplikationen vermindern oder vollständig verhindern. Andererseits vermindern die erfindungsgemäßen Verbindungen in vitro beginnend mit einer Dosis von 10^{-6} m und in vivo
35 beginnend mit einer Dosis von 2 bis 20 mg/kg die Prolac-

tinsekretion durch die Rattenhypophyse. Die Basalsekretion des Wachstumshormons wird unter diesen Bedingungen nicht modifiziert, während die durch einen sympathischen Stress verursachte Hypersekretion inhibiert wird, eine
5 Eigenschaft, die sich bei der Behandlung von Diabetikern als besonders interessant erweist.

Demzufolge besteht die hauptsächliche Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen in der Therapie in der Behandlung des Diabetes und insbesondere zur Bekämpfung
10 der Steigerung der Kapillarpermeabilität am Beginn der Retinopathie und von trophischen Störungen, zur Verhinderung oder zur Behandlung von diabetischer Neuropathie in seinen peripheren oder viszeralen Manifestationen und
15 zur Behandlung des Katarakts und der diabetischen Nephropathie.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf oralem oder parenteralem Weg verabreicht. Die insbesondere für diesen Verabreichungsweg geeigneten pharmazeutischen Zubereitungen sind injizierbare Lösungen oder
20 Suspensionen, die in Ampullen oder selbstinjizierbaren Spritzen vorliegen, Tabletten oder umhüllte Tabletten, Dragees, Gelatinekapseln, Pillen, trinkbare Sirupe oder
25 Emulsionen, Salben, Tropfen, Augentropfen, Augensalben oder Gele zur Augenbehandlung.

Die Einheitsdosis variiert mit dem Verabreichungsweg, dem Alter des Patienten und der Schwere der therapeutischen
30 Indikation. Sie kann sich zwischen 25 und 250 mg pro Verabreichung erstrecken. Die tägliche Dosis kann beim Erwachsenen zwischen 50 und 500 mg liegen.

Beispiel für Gelatinekapseln

	6-Chlor-2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochino- lin-4-spiro-4'-imidazolidin-2',5'-dion	50 mg
5	Lactose	40 mg
	Talkum	10 mg
	für eine Gelatinekapsel.	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.